

DIALOG(R)File 347:JAPIO

(c) 2001 JPO & JAPIO. All rts. reserv.

03624640

CALCITONIN INJECTION

PUB. NO.: 03-287540 [J P 3287540 A]

PUBLISHED: December 18, 1991 (19911218)

INVENTOR(s): TAKAHASHI SABURO

UENO SEIICHI

MANYA HIROTOSHI

FURUSAWA YOSHIO

APPLICANT(s): TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD [000299] (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

APPL. NO.: 02-087520 [JP 9087520]

FILED: April 03, 1990 (19900403)

INTL CLASS: [5] A61K-037/30; A61K-009/08; A61K-037/30; A61K-047/18;
A61K-047/42; C07K-007/36

JAPIO CLASS: 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY -- Medicine)

JOURNAL: Section: C, Section No. 921, Vol. 16, No. 114, Pg. 122, March
23, 1992 (19920323)

ABSTRACT

PURPOSE: To obtain a calcitonin injection having excellent stability to passage with time by blending calcitonin with a stabilizer consisting of a basic amino acid, neutral amino acid or protamine sulfate.

CONSTITUTION: (A) Calcitonin, especially salmon calcitonin, of swine, cattle, sheep, salmon, rabbit, man, rat, ercatonine, etc., and (B) at least one kind of stabilizer B(sub 1): basic amino acid such as arginine, lysin, ornithine or glutamine, B(sub 2): neutral amino acid such as glycine, serine, methionine, taurine, threonine and B(sub 3): protamine sulfate, preferably extracted from fishes such as salmon and herring are dissolved in physiologically permeable solvent. The concentration of the stabilizer is 0.01-30.0% (W/V), especially 0.1-2.0% in the case of ingredients B(sub 1) and B(sub 2) and 0.001-1.0%, especially 0.001-0.02% in the case of the ingredient B(sub 3). Stability is further improved by jointly using 0.01-10%, especially 0.1-1.0% saccharides.

?

(54) MEDICINE AND MATERIAL PROMOTING REGENERATION OF PERIODONTAL TISSUE

- (11) 3-287538 (A) (43) 18.12.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-87687 (22) 2.4.1990
 (71) SUNSTAR INC (72) NAOKI MATSUDA(5)
 (51) Int. Cl⁵. A61K31/78, A61K9/70, A61K31/725, A61K31/73, A61K31/785//C08B37/08

PURPOSE: To obtain a medicine containing a high polymer electrolyte complex formed from cationic high polymer substance and anionic high polymer substance as an active ingredient and used to regenerate broken pericemental membrane and promote adhesion between normal radix dentis and connective tissue.

CONSTITUTION: An aqueous solution of cationic high polymer substance, e.g. an aqueous solution of poly(vinylbenzyltrimethylammonium chloride) or chitosan and an aqueous solution of anionic high polymer substance, aqueous solution of preferably polysaccharides, especially living body derived N acetyl D glucosamine polymer are prepared into a solution of normally 0.00001-0.01 IU mol/l, expressed in terms of ion group and these ingredients are mixed to provide the high polymer electrolyte complex solution. The charge balance of the resultant electrolyte can be changed by properly changing a mixture ratio of both. The electrolyte is used as an external medicine, film formed by casting and medical material applied to a substrate such as teflon or silicone.

(54) METHOD FOR TREATING GYNOSTEMMA PENTAPHYLIUM MAKINO

- (11) 3-287539 (A) (43) 18.12.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-87691 (22) 2.4.1990
 (71) TAKEDA SHOKUHIN KOGYO K.K. (72) MOTOYUKI NISHIMURA(2)
 (51) Int. Cl⁵. A61K35/78, A23L2/38//A23L1/30

PURPOSE: To obtain dried Gynostemma pentaphyllum Makino having excellent quality without decomposing and losing a saponine ingredient by bringing a raw material of Gynostemma pentaphyllum Makino into contact with steam, quickly increasing the temperature of the raw material and deactivating enzyme contained in the raw material.

CONSTITUTION: A raw material of Gynostemma pentaphyllum Makino selected from a raw foliage and leaf thereof and finely cut material thereof is brought into contact with steam, preferably 100-150°C steam and temperature of the raw material is raised to $\geq 70^\circ\text{C}$ within 10min, preferably 5min to deactivate a saponine decomposing enzyme contained in raw material. When the raw material is continuously treated, the raw material is brought into contact with steam heated to 100-150°C for 1-5min at a ratio of steam of 0.2-1 pts.wt. based on 1 pts.wt. raw material per unit hour. Extract having high saponine content can be inexpensively obtained by the above-mentioned treatment.

(54) CALCITONIN INJECTION

- (11) 3-287540 (A) (43) 18.12.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-87520 (22) 3.4.1990
 (71) TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD (72) SABURO TAKAHASHI(3)
 (51) Int. Cl⁵. A61K37/30, A61K9/08, A61K37/30, A61K47/18, A61K47/42, C07K7/36

PURPOSE: To obtain a calcitonin injection having excellent stability to passage with time by blending calcitonin with a stabilizer consisting of a basic amino acid, neutral amino acid or protamine sulfate.

CONSTITUTION: (A) Calcitonin, especially salmon calcitonin, of swine, cattle, sheep, salmon, rabbit, man, rat, ercatonine, etc., and (B) at least one kind of stabilizer B₁: basic amino acid such as arginine, lysin, ornithine or glutamine, B₂: neutral amino acid such as glycine, serine, methionine, taurine, threonine and B₃: protamine sulfate, preferably extracted from fishes such as salmon and herring are dissolved in physiologically permeable solvent. The concentration of the stabilizer is 0.01-30.0% (W/V), especially 0.1-2.0% in the case of ingredients B₁ and B₂ and 0.001-1.0%, especially 0.001-0.02% in the case of the ingredient B₃. Stability is further improved by jointly using 0.01-10%, especially 0.1-1.0% saccharides.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-287540

⑬ Int. Cl.⁹

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)12月18日

A 61 K 37/30
8/08
37/30
47/18
47/42
C 07 K 7/36

ADD
ABJ
G
J
7624-4C
7624-4C
8318-4H

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 カルシトニン注射液

⑯ 特 願 平2-87520

⑰ 出 願 平2(1990)4月3日

⑱ 発 明 者 高 橋 三 郎 東京都多摩市関戸2-35-8-503
⑲ 発 明 者 上 野 精 一 神奈川県川崎市多摩区登戸1062-2
⑲ 発 明 者 萬 矢 裕 俊 神奈川県相模原市新戸2518-3
⑲ 発 明 者 古 沢 良 雄 神奈川県大和市福田7-22-9
⑳ 出 願 人 帝國臓器製薬株式会社 東京都港区赤坂2丁目5番1号
㉑ 代 理 人 弁理士 中村 静 男

明 細 書

1. 発明の名称

カルシトニン注射液

2. 特許請求の範囲

(1) カルシトニンと、塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンから選ばれる少なくとも一種類とを生理学的に許容される溶媒に溶解してなるカルシトニン注射液。

(2) カルシトニンと、塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンから選ばれる少なくとも一種類と、糖類とを生理学的に許容される溶媒に溶解してなるカルシトニン注射液。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明はカルシトニン注射液に係り、詳しくは経時安定性にすぐれたカルシトニン注射液に関する。

[従来の技術および発明が解決しようとする課題]

カルシトニンは32個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンであり、高カルシウム血症や代

謝性骨疾患などに対する治療薬として用いられている。

カルシトニンは胃腸管内で消化液によって分解されるため経口投与ができず、通常は注射による投与が行なわれているが、カルシトニンを水溶液の形で長期間保存した場合、カルシトニンが経時とともに分解し、カルシトニンの活性(力価)の低下などの問題を生じる。

そこで特開昭63-5028号公報に開示されているように、一回用量分のカルシトニンを含有する凍結乾燥品を容器に入れておき、これを用時に水に溶解してカルシトニン注射液を調製し、これを患者に投与する方法が採用されている。しかしながら、この方法は、カルシトニンを含有する凍結乾燥品を予め調製する必要があるだけでなく、用時にその都度カルシトニン注射液を調製しなければならない、操作が煩雑であるという欠点がある。

従って本発明の目的は、カルシトニンの安定化剤を見い出だし、この安定化剤により、溶液状態で長期間保存した場合にもカルシトニンを安定に

維持することが可能なカルシトニン注射液を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上述の目的を達成するために、種々検討を重ねた結果、カルシトニンに、塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンから選ばれる少くとも一種類を添加してなるカルシトニン注射液がすぐれたカルシトニン経時安定性を示すことおよびカルシトニンに、塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンから選ばれる少くとも一種類とともに糖類を添加してなるカルシトニン注射液がすぐれたカルシトニン経時安定性を示すことを発見し、本発明を完成した。

従って本発明は、

(A) カルシトニンと、塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンから選ばれる少くとも一種類とを生理学的に許容される溶媒に溶解してなるカルシトニン注射液

および

(B) カルシトニンと、塩基性アミノ酸、中性ア

ミノ酸、塩基性アミノ酸と中性アミノ酸と硫酸プロタミンをそれぞれ組み合わせて用いたものでもよい。使用される塩基性アミノ酸としては、アルギニン、リジン、オルニチンまたはグルタミンなどのアミノ酸が好ましい。塩基性アミノ酸は、1種または2種以上使用することができる。また使用される中性アミノ酸としては、グリシン、セリン、メチオニン、タウリンまたはスレオニンなどのアミノ酸が好ましい。中性アミノ酸は、1種または2種以上使用することができる。また塩基性アミノ酸と中性アミノ酸とを併用することもできる。

これらのアミノ酸は、カルシトニン注射液のpHを3～5の範囲に保つために、塩酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩または酒石酸塩などの塩の形で使用するのが好ましいが、別途にpH調整用の緩衝剤を使用し、カルシトニン注射液のpHを上記の範囲に保つことができれば、遊離のアミノ酸をそのまま用いることもできる。

本発明のカルシトニン注射液(A)におけるアミノ酸の濃度は、0.01～30.0w/v%で

ミノ酸及び硫酸プロタミンから選ばれる少くとも一種類と、糖類とを生理学的に許容される溶媒に溶解してなるカルシトニン注射液

を要旨とするものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のカルシトニン注射液(A)および(B)において用いられるカルシトニンは、ブタ、ウシ、ヒツジ、サケ、ウナギ、ヒト、ラット、エルカトニン等のカルシトニンが挙げられるが、特にサケカルシトニンを用いるのが好ましい。

本発明のカルシトニン注射液(A)は、上記のカルシトニンに安定化剤として塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンから選ばれる少くとも一種類を加え、これらを生理学的に許容し得る溶媒に溶解してなるものである。すなわち、本発明のカルシトニン注射液(A)は、安定化剤として塩基性アミノ酸、中性アミノ酸、硫酸プロタミンをそれぞれ単独で用いたものでも良く、また塩基性アミノ酸と中性アミノ酸、塩基性アミノ酸と硫酸プロタミン、中性アミノ酸と硫酸プロタミ

あるのが好ましく、0.1～2.0w/v%であるのが特に好ましい。

また、硫酸プロタミンとしては、サケ、ニシンなどの魚類から抽出されたものが好ましく用いられ、使用する硫酸プロタミンの濃度は0.0001～1.0w/v%、特に好ましくは0.001～0.02w/v%の濃度で用いられる。

上記のカルシトニン並びに塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンの少くとも一種類を溶解する溶媒としては、生理学的に許容されるものであれば、いかなるものも使用し得るが、例えば純水、生理的食塩水、2.5%グリセリン溶液などを用いるのが好ましい。

安定化剤として塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンの少くとも一種類を含有する本発明のカルシトニン注射液(A)は、後述の実施例において実証するように、カルシトニンの経時安定性にすぐれているので、長期間の保存が可能であるという利点を有する。

次に本発明のカルシトニン注射液(B)について

説明する。

本発明のカルシトニン注射液 (B) は、上記のカルシトニンに、安定化剤として、塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンから選ばれる少くとも一種類に、更に糖類を加え、これらを生理学的に許容し得る溶媒に溶解してなるものである。すなわち、本発明のカルシトニン注射液 (B) は、安定化剤として、本発明のカルシトニン注射液 (A) で用いた塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンから選ばれる少くとも一種類とともに、新たに糖類を使用した点で本発明のカルシトニン注射液 (A) と構成上相違する。本発明の注射液 (B) において用いられる糖類としては、マンニトール、グルコース、ラクトース、ソルビトール、フルクトースまたはサッカロースなどの糖類が好ましい。糖類は 1 種または 2 種以上使用することができる。

なお、本発明のカルシトニン注射液 (B) において用いられる塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミン並びに生理学的に許容し得る溶

化剤として塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンの少くとも一種類を用いた本発明のカルシトニン注射液 (A) と同等またはそれ以上のカルシトニン経時安定性を有するので、長期間の保存が可能であるという顕著な利点を有する。

なお、本発明のカルシトニン注射液 (A) および (B) においては、必要に応じて注射液に通常用いられる緩衝剤 (クエン酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、酢酸塩など)、界面活性剤 (ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ツイン類、レシチンなど)、等張化剤 (塩化ナトリウム、グリセリンなど) を含有させることができる。

【実施例 1】

以下、実施例により本発明をさらに説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

表-1 に示したアミノ酸含有緩衝液にカルシトニンを 40 IU/ml 濃度となるように溶解し、無菌ろ過後 1 ml ずつアンプルに分注した。次いで該

溶媒は上述のように本発明のカルシトニン注射液 (A) において用いられたものと同一であるので、その説明を省略する。

本発明のカルシトニン注射液 (B) においてアミノ酸を用いる場合、その濃度は、併用される他の安定化剤の種類や濃度にもよるが、0.01~30.0 w/v % であるのが好ましく、0.1~2.0 w/v % であるのが特に好ましい。また硫酸プロタミンを用いる場合、その濃度は、併用される他の安定化剤の種類や濃度にもよるが、0.0001~1.0 w/v % であるのが好ましく、0.001~0.02 w/v % であるのが特に好ましい。糖類の濃度は、併用される他の安定化剤の種類や濃度にもよるが、0.01~10 w/v % であるのが好ましく、0.1~1.0 w/v % であるのが特に好ましい。

安定化剤として、塩基性アミノ酸、中性アミノ酸及び硫酸プロタミンの少くとも一種類とともに糖類を含有する本発明のカルシトニン注射液 (B) は、後述の実施例において実証するように、安定

アンプルを密封し No. 1~11 の 9 種のサンプルを得た。

次いでこれらのサンプルについて加速経時変化試験を 60℃ で 240 時間行ない、試験後のサンプルについて高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により分析を行なった。

このとき、カルシトニンの分解は経時的に起り、カルシトニンの残存率は初期において 0 次反応に従ったので、その傾きから分解定数を求めた。

なお、HPLC 法による分析の条件は以下の通りである。

- (a) カラム: YMC-A-312 (山村化学)
- (b) 移動相: 0.025M の硫酸アンモニウム含有 1% トリエチルアミン・リン酸緩衝液 (pH 3.0)・アセトニトリル混液 67.5:32.5)
- (c) 検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 210nm)
- (d) 試料注入量: 200 μ l

(e) 流速: 1 ml/分

(f) カラム温度: 30℃付近の一定温度

得られた各サンプルについてのカルシトニンの分解定数を表-1に示す。表-1より、塩基性アミノ酸であるリジン、アルギニン、グルタミンをそれぞれを含有する緩衝液を用いたサンプルNo. 2, 3, 9においては、カルシトニンの分解定数が-0.165~-0.336であり、また中性アミノ酸であるグリシン、メチオニン、プロリン、セリン、タウリン、スレオニンをそれぞれ含有する緩衝液を用いたサンプルNo. 1, 4, 5, 6, 7, 8においてはカルシトニンの分解定数の値が、-0.330~-1.96である。これらの分解定数の値は、有機酸緩衝液である酢酸緩衝液(サンプルNo. 11)および無機塩の緩衝液であるリン酸-カリウム-HCl緩衝液(サンプルNo. 10)の分解定数よりもはるかに低く、塩基性アミノ酸または中性アミノ酸を含有させた場合カルシトニン注射液におけるカルシトニンの安定性が維持され、カルシトニン注射液の長期保存が可能

であること、およびこのカルシトニンの安定化効果は、アミノ酸としてグリシン、リジン、アルギニンを用いたときに特に顕著であることが明らかとなった。

(以下余白)

表-1

サンプル No.	緩 衝 液			分 解 定 数
1	0.38% グリシン-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.196
2	0.91% リジン-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.165
3	1.1% アルギニン-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.166
4	0.75% メチオニン-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.263
5	0.58% プロリン-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.282
6	0.53% セリン-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.212
7	0.63% タウリン-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.330
8	0.60% スレオニン-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.227
9	0.73% グルタミン-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.336
10	0.14% リン酸-カリウム-HCl	0.9%NaCl	pH4.0	-0.404
11	0.05M 酢酸緩衝液	0.9%NaCl	pH4.0	-0.728

実施例 2

前記実施例 1 において、カルシトニンの安定化効果に特にすぐれていることが明らかとなったグリシン、アルギニンおよびリジンのアミノ酸を単独で用いた場合、硫酸プロタミンを単独で用いた場合および上記のアミノ酸に、硫酸プロタミンおよび/または糖類とを併用した場合について、カルシトニン注射液におけるカルシトニンの経時安定性を調べた。その詳細を述べると以下の通りである。

溶媒として 0.9% NaCl を含有する食塩水を用い、これに、カルシトニンおよび各種安定化剤を溶解することにより、pH が 4.0、カルシトニン濃度が 40 IU/ml、安定化剤濃度が表-2 に示す濃度 (w/v%) であるカルシトニン注射液を調製し、無菌ろ過し、次いで 1ml ずつアンプルに分注した後密封し、合計 20 種のサンプル (表-2 におけるサンプル No. 12~31) を得た。

また対照サンプルとして、0.05M 酢酸緩衝

液 (0.9% NaCl を含有 pH 4.0) にカルシトニンを濃度 40 IU/ml となるように溶解し無菌ろ過後、1ml をアンプルに分注した後密封したものをを用いた。

得られたこれらのサンプルを室温に保存して経時的にカルシトニンの残存率を英国薬局方に従い測定した。

表-2 より、グリシン、アルギニンおよびリジンをそれぞれ単独で用いたサンプル No. 12, 19, 25 においては、2 年後のカルシトニンの残存率が 77%, 83%, 89% であり対照サンプルにおける 39% と比べ著しい安定化効果が認められた。

また、硫酸プロタミンは単独で用いてもサンプル No. 31 に示すように 2 年後のカルシトニンの残存率が 85% であり対照サンプルに比べ著しく安定性が増すことが確認された。

またグリシンに硫酸プロタミンおよび/または糖を加えたサンプル No. 13~18 では 2 年後のカルシトニンの残存率が 85~95% であり、

またアルギニンに硫酸プロタミンおよび/または糖を加えたサンプル No. 20~24 では 2 年後のカルシトニンの残存率が 90~95% であり、さらにリジンに硫酸プロタミンおよび/または糖を加えたサンプル No. 26~30 では 2 年後のカルシトニンの残存率が 91~97% であり、いずれもそれぞれのアミノ酸を単独で使用的場合よりも 2 年後のカルシトニンの残存率が大幅に増加し、硫酸プロタミンアミノ酸および/または糖類を添加したことにより、カルシトニン注射液の室温での安定性が更にすぐれたものになることが確認された。特にアミノ酸とともに硫酸プロタミンを使用した場合に、室温での安定性が著しく増大し、安定性が著しくすぐれたカルシトニン注射液が得られることが明らかとなった。

(以下余白)

表-2

サンプル No.	安 定 化 剤		カルシトニンの残存率 (%)			
			0. 5年	1. 0年	1. 5年	2. 0年
12	0. 19% グリシン-HCl 0. 9% NaCl pH4. 0	—————	95	94	85	77
13		硫酸プロタミン (0. 01%)	99	100	95	95
14		D-マンニトール (0. 1%)	98	93	90	85
15		グルコース (0. 1%)	96	93	90	85
16		ラクトース (0. 1%)	98	95	93	90
17		ソルビトール (0. 1%)	97	93	94	88
18		硫酸プロタミン+D-マンニトール (0. 01%+0. 1%)	100	100	98	93
19	0. 53% アルギニン-HCl 0. 9% NaCl pH4. 0	—————	98	92	91	83
20		硫酸プロタミン (0. 01%)	102	97	97	95
21		D-マンニトール (0. 1%)	95	95	90	90
22		グルコース (0. 1%)	100	98	95	93
23		ラクトース (0. 1%)	99	93	92	92
24		硫酸プロタミン+D-マンニトール (0. 01%+0. 1%)	100	99	95	94
25	0. 46% リジン-HCl 0. 9% NaCl pH4. 0	—————	99	93	90	89
26		硫酸プロタミン (0. 01%)	100	95	96	97
27		D-マンニトール (0. 1%)	98	95	96	91
28		グルコース (0. 1%)	98	98	90	92
29		ラクトース (0. 1%)	97	94	93	93
30		硫酸プロタミン+D-マンニトール (0. 01%+0. 1%)	101	96	97	95
31	0.01% 硫酸プロタミン-HCl 0.05% NaCl pH4.0		96	92	91	85
対照	0.05M 酢 酸 緩 衝 液 0.05% NaCl pH4.0		85	70	51	39

[発明の効果]

以上評述したように、本発明によれば、特定の安定化剤を含有させることにより、貯蔵安定性にすぐれたカルシトニン注射液が提供された。

出願人 帝国臓器製薬株式会社
代理人 弁理士 中村 静 男

手続補正書 (自発)

平成2年4月5日

特許庁長官 吉田 文 毅 殿

1. 事件の表示

02-087520
平成2年4月3日提出の特許願

2. 発明の名称

カルシトニン注射液

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 (100) 帝国臓器製薬株式会社

4. 代理人

住 所 〒101 東京都千代田区岩本町3丁目4番11号

国竹ビル4階

(電話03-5687-6311)

氏 名 弁理士 (8085) 中村 静 男

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

特許
2.4.6
点 願 証
関 記

6. 補正の内容

- (1) 明細書第 4 頁第 12～13 行の
「塩基性アミノ酸中性アミノ酸」を
「塩基性アミノ酸、中性アミノ酸」に訂正する。
- (2) 同第 10 頁第 1 行の「No. 1～11」を
「No. 1～9」に訂正する。
- (3) 同第 14 頁第 7 行の「糖類とを」を
「糖類を」に訂正する。
- (4) 同第 16 頁第 9 行の
「硫酸プロタミンアミノ酸」を
「硫酸プロタミン」に訂正する。